Aus der Medizinischen Universitätsklinik Rostock
Direktor: Professor Dr. Hans Curschmann.

Zur Frage der Agranulocytose.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Medizinischen Fakultät der
Universität Rostock

vorgelegt von Walter Wolffram aus Wilhelmshaven.

1925

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Rostock.
Direktor: Prof. Dr. Hans Curschmann.

Zur Frage der Agranulocytose.

Seit der Aufstellung des Krankheitsbildes der „Agranulocytose“ durch Werner Schultz (1) im Jahre 1922 sind einige weitere Beobachtungen dieser seltenen Erkrankung gemacht worden, die in ihrem größeren Teil die von Schultz gemachten Angaben bestätigen, zum anderen Teil aber geeignet sind, die anfänglich gezogenen scharfen Grenzen gegenüber anderen ähnlichen Erkrankungen zu verwischen.

Die Krankheit befällt nach W. Schultz Frauen, weit seltener Männer, und ist charakterisiert durch plötzlichen Beginn mit hohem Fieber und allgemeinem schweren Krankheitsgefühl. Dann bilden sich vornehmlich an den Tonsillen, aber auch an der Schleimhaut des Rachens, der Zunge, des Verdauungstraktes und auch der Genitalien gangränöse Processe aus. Stets besteht Ikterus, in einem Teil der Fälle Leber- und Milztumor. Die Blutuntersuchung zeigt hochgradigste Herabsetzung der Gesamtleukocytenzahl und vor allem starke Verminderung bis zu völligem Fehlen der neutrophilen polynukleären und der eosinophilen Leukocyten. Die Plättchen sind vermehrt. Der Ausgang der Erkrankung ist meist tödlich. Als pathologisch-anatomisches Substrat findet sich in Femur- und Rippenmark hochgradigste Reduktion der granulierten Zellen.

Im Folgenden möchte ich über einen einschlägigen Fall berichten, der in der Rostocker Med. Klinik zur Beobachtung kam und der auch in sofern bemerkenswert ist, als er wie einige andere neuere der Literatur, in Heilung ausging.

Frau Anna D., 43 Jahre alt, wurde am 5. 9. 25 wegen Typhusverdachtes in die Klinik eingeliefert. Zur Vorgeschichte gibt sie an, daß ihr Vater lebt und gesund ist; die Mutter ist an Kindbettfieber mit 29 Jahren gestorben. Eine Schwester lebt und ist gesund, 1 Bruder ist an Schwindsucht gestorben. Ihr Mann ist gesund. Sie hat drei gesunde Kinder; keine Fehlgeburten. Als Kind hatte sie Masern, Keuchhusten und Scharlach. 1. Periode mit 15 Jahren, alle 4 Wochen regelmäßig mit wenig Blutverlust und von einer Dauer von 5—6 Tagen. Seit 1920 war die Periode unregelmäßig, dauernd mit sehr starkem Blutverlust. 1923 erkrankte sie genau beim Beginn der Periode mit Schüttelfrost, hohem Fieber, hochgradiger Mattigkeit und „Schmerzen im Munde“. Der damals geäußerte Typhusverdacht bestätigte sich nicht. Im weiteren Verlauf dieser Krankheit traten in den Vordergrund die Erscheinungen von Seiten einer rechtsseitigen Pneumonie. Nach etwa 4 Wochen war die Patientin genesen. Ihr fiel auf, daß nach dem Überstehen der Krankheit die Menstruation wieder

mit der üblichen Regelmäßigkeit einsetzte. Die jetzige Erkrankung begann ungefähr 10 Tage vor der Einlieferung mit Schüttelfrost, hohem Fieber, großer Mattigkeit und starken Kopfschmerzen. Nach dem Brief des einweisenden Arztes traten damals Krankheitssymptome auf, die auf eine Dysfunktion der Ovarien hinwiesen. Er fand beide Eierstöcke vergrößert, besonders den linken. Die Patientin stand nach wenigen Tagen wieder auf und ging ihrer Hausarbeit nach, obwohl sie sich dauernd etwas matt fühlte, aber angeblich kein Fieber hatte, bis vor 3 Tagen erneuter Temperaturanstieg eintrat, verbunden mit schwerem Krankheitsgefühl und zunehmenden Schmerzen im Munde und im Hals, die zuletzt die Nahrungsaufnahme fast unmöglich machten. Dazu trat leichte Benommenheit ein. Da im Nachbarhause ein Typhusfall vorhanden war, wird die Patientin wegen Typhusverdachtes eingeliefert.

Befund bei der Einlieferung: Es handelt sich um eine mittelgroße Patientin in gutem Ernährungszustand, mit kräftiger Muskulatur und gutem Fettpolster. Die Patientin liegt völlig ermattet im Bett und gibt auf Fragen nur langsam und scheinbar unter Schmerzen Antwort. Der Mund kann nur etwa 1 cm geöffnet werden, der Mundboden ist sehr derb infiltriert und äußerst schmerzhaft; keine Fluktuation; die Unterkieferwinkeldrüsen sind beiderseits sehr stark geschwollen und schmerzhaft. Das Zahnfleisch des Unterkiefers, besonders links, ist mit grau-gelblichen, in einigen Partien bläulichen, diphtheroiden Belägen bedeckt, die beim Abstreifen blutige Stellen zurücklassen. Die Zähne des Unterkiefers sind sämtlich gelockert. Die Zunge ist sehr stark belegt, weist jedoch keine Nekrosen auf. Die Besichtigung des Rachens, die allerdings nur unter größten Schmerzäußerungen möglich ist, ergibt eine diffuse Rötung der hinteren Rachenwand und der Tonsillen, die beide stark vergrößert und zerklüftet sind, aber keine Beläge oder Nekrosen aufweisen. Eine vorsichtige Austastung der Mundhöhle und des Rachens ergibt keine Phlegmone. Es besteht kein Exanthem, keine Hautblutungen.

Der Thorax ist breit, gut gewölbt und macht bei tiefer Inspiration gleichmäßige und ausgiebige Excursionen. Die Lungen sind in normalen Grenzen und zeigen außer geringen linksseitigen bronchitischen Geräuschen nichts Krankhaftes.

Das Herz ist um ein Geringes nach links verbreitert; über der Spitze ist zeitweise ein leises systolisches Geräusch zu hören.

Der Leib ist überall weich und nirgends aufgetrieben. Keine Roseolen. Weder palpatorisch noch perkutorisch ist eine Milzvergrößerung nachzuweisen. Die Leber ist ohne Veränderungen. Kein Ikterus.

An den unteren Extremitäten Varicen und kleine abgeheilte variköse Geschwüre.

Genitale: An der Portio uteri leichte Ulzerationen, sonst o.B.

Das Nervensystem bietet bis auf die leichte Benommenheit nichts Krankhaftes.

Urinbefund: gelb-bräunlich, trübe, Reaktion sauer, Alb. schwach positiv, Sacch. negativ, Diazo. negativ, Bilirubin negativ, Urobilin negativ, Urobilinogen schwach positiv; Sediment: vereinzelte Leukocyten, keine Zylinder.

Der Blutdruck war nicht erhöht.

Die Temperaturen waren 39,2 Grad bis 40,7 Grad (bei rektaler Messung.) Die Patientin erhielt sofort 1500 J. E. Diphterieserum. Der Tonsillenabstrich war immer negativ. Gruber-Widal negativ, ebenfalls keine Typhusbazillen im Blut, Urin und Stuhl. Die Leukocytenzählung ergab 2044 Zellen, der Ausstrich zeigte folgendes Bild:

Polym. Leuk.	Segm.	1 %
	Stab	—
Lympho. . . .		72 %
Eos. . . .		3 %
Mono. . . .		23 %
Reizformen . . .		1 %

Damit war die Diagnose einer „Agranulocytose" wahrscheinlich gemacht. Wir wandten unser Augenmerk den für dieses Krankheitsbild vermuteten aetiologischen Faktoren und den in den bisher beschriebenen Fällen beobachteten klinischen Symptomen zu. Die fortlaufend angelegten Blutkulturen (auch die am Krankenbett gegossenen Blutagar u. a. Platten) blieben steril. Aus dem Rachenabstrich gelang es, den Pneumococcus mucosus zu züchten. Der Angabe einer Angehörigen der Patientin, daß Frau D. unaufgekochte Milch einer Maul- und Klauenseuchekranken Kuh getrunken habe, gingen wir nach und ließen im Landes-Tierseuchenamt Rostock (Prof. Poppe) mit einem Abstrich von der Mundschleimhaut die Impfung an der Planta des Meerschweinchens ausführen. Die Probe fiel negativ aus und lieferte damit nach Poppe den Beweis, daß keine Infektion mit dieser Rinderseuche vorlag.

Die fortlaufenden Blutstaten ergeben folgendes Bild:

Datum	Erythrocyt.	Hämogl.	F.J.	Leukoc.	Segm.	Stab.	Lympho.	Eos.	Mono	Mast.	Reizf.	Jugendf.	Plättchen	Bemerkungen
7.IX.	3.722.000	77.1	1.04	2044	1 %	—	72 %	3 %	23 %	—	1 %	—		
9.IX.	3.672.000	75.7	1.03	1644	—	—	86 %	3 %	11 %	—	—	—	436.968	2 ccm Omnadin intravenös
10.IX.	3.640.000	74.5	1.02	1366	—	—	80 %	1 %	19 %	—	—	—	411.320	2 ccm Omnadin intravenös
11.IX.	3.836.000	77.1	1.00	1516	8 %	1 %	79 %	2 %	9 %	1 %	—	—		2 ccm Omnadin intravenös
12.IX.	3.912.000	77.1	0.99	1977	4 %	2 %	87 %	—	7 %	—	—	—	485.088	
14.IX.	3.680.000	74.3	1.01	3666	8 %	38 %	47 %	—	7 %	—	—	—		Steiler Fieberabfall
15.IX.	3.862.000	75.7	0.98	5622	35 %	24 %	34 %	—	7 %	—	—	—	417.096	
16.IX.	4.012.000	78.5	0.98	7000	31 %	42 %	23 %	2 %	1 %	—	—	1 %		
17.IX.	3.924.000	78.5	1.00	5000	27 %	38 %	28 %	3 %	4 %	—	—	—	384.552	
18.IX.	4.056.000	78.5	0.97	3466	34 %	29 %	28 %	2 %	7 %	—	—	—		
19.IX.	4.012.000	78.5	0.98	4576	38 %	30 %	24 %	1 %	7 %	—	—	—	288.864	
20.IX.	4.056.000	81.3	1.00	6822	52 %	14 %	28 %	1 %	5 %	—	—	—		
21.IX.	4.104.000	81.3	0.99	7066	53 %	15 %	30 %	—	2 %	—	—	—	258.552	
22.IX.	3.920.000	78.5	1.00	8622	54 %	11 %	27 %	1 %	7 %	—	—	—		
23.IX.	3.720.000	75.7	1.02	4222	53 %	14 %	28 %	1 %	4 %	—	—	—	267.840	
25.IX.	3.712.000	78.5	1.06	5988	42 %	27 %	26 %	—	4 %	1 %	—	—		
26.IX.	3.808.000	78.5	1.00	6132	46 %	21 %	28 %	2 %	3 %	—	—	—		

Die Oxydase-Reaktion, welche auf der Höhe der Krankheit mehrfach vorgenommen wurde, war stets negativ.

Am 4. Tage nach der Einlieferung injizierten wir 2 ccm Omnadin intravenös. Dazu veranlaßte uns die Vorstellung, daß durch diese Mischvakzine ein Reiz auf den Granulocytenapparat ausgeübt werden sollte. Auf die Injektion trat eine leichte Senkung der Temperatur ein. Das Allgemeinbefinden blieb jedoch nach wie vor äußerst schlecht. Die Patientin blieb völlig benommen; die Processe an der Mundschleimhaut und im Rachen waren gänzlich unbeeinflußt. Wir gaben an den beiden folgenden Tagen nochmals je 2 ccm Omnadin, ohne daß ein Einfluß auf die Temperatur und die lokalen und allgemeinen Symptome ersichtlich gewesen wäre. Jedoch trat am letzten Injektionstage eine Zunahme der neutrophilen Leukocyten von 0 auf 9% ein. Dieser leichte Fortschritt wurde aber am nächsten Tage wieder durch eine erneute Abnahme illusorisch, die um so bedenklicher war, als nun auch die Eosinophilen, die bisher stets vorhanden gewesen waren, völlig aus dem Blutbild verschwanden. 2 Tage nach dem Aussetzen der Omnadinbehandlung erfolgte dann ein ganz steiler Temperaturabfall ohne Kollaps. Das Allgemeinbefinden besserte sich, die lokalen Processe gingen zurück und das Blutbild wurde im Laufe der Tage ein normales, so daß die Patientin geheilt entlassen werden konnte. Nach brieflicher Mitteilung geht es ihr auch jetzt noch unverändert gut.

Es hat sich also gehandelt um eine foudroyant einsetzende Erkrankung einer 43jährigen Frau. Dabei zeigte sich hochgradigste Reduktion und zeitweiliges, d. i. 2 — 3 Tage lang konstatiertes völliges Fehlen der eneutrophilen und osinophilen Leukocyten mit Vermehrung der Thrombocyten. Die lokalen Erscheinungen waren am Zahnfleisch und am Genitale diphterische, gangränöse Processe. Der Mundboden war, wie in der Monographie von Schultz (1) bereits beschrieben, derb infiltriert, jedoch ohne eitrige Einschmelzung. Ikterus, den Schultz als stets nachweisbar angegeben hat, fand sich nicht. Als einziges Moment einer Leberschädigung war der Nachweis von Urobilinogen (beim Fehlen anderer Gallenfarbstoffe) anzusehen. Da es sich nur um eine infektiöse bezw. toxische Leberschädigung handeln kann, ist das Fehlen des Ikterus bei unserem Fall wohl durch den im allgemeinen leichteren und weniger langen Verlauf zu erklären. Im übrigen ist der Ikterus in einigen anderen Beobachtungen der Literatur gleichfalls nicht als konstanter Befund erhoben worden. (Friedemann (2), Lauter (3), Zadek (4), Licht und Hartmann (5), David (6), Bantz (7). Dagegen fand sich Ikterus in den Fällen von Petri (8), Elkeles (9), Ehrmann und Preuß (10).

Über das Verhalten von Leber und Milz findet sich bereits bei Schultz (1) die Angabe, daß eine klinisch nachweisbare Vergrößerung nur in einem Teile der Fälle vorliegt. Das Gleiche ergibt sich aus der angeführten Literatur. Unser Fall zeigte sie nicht.

Bezüglich der Schleimhautaffektionen liefert unser Fall einen interessanten Beitrag zu der auch schon von Schultz (1) gemachten

Beobachtung, daß eine Lokalisation an der Mund- und Rachenschleimhaut nicht ausschließlich statthat, sondern jede andere Schleimhaut befallen sein kann. Dieser Befund hat ihn ja auch veranlaßt, die anfänglich gebrauchte Krankheitsbezeichnung „Angina agranulocytotica" in „Agranulocytose" umzuändern, da die Rachenprocesse nur einen Teil der sich abspielenden Vorgänge darstellen können und das Primäre die excessive Granulocytenschädigung zu sein scheint. Davon wird weiter unten zu sprechen sein.

Die Schleimhautprocesse bei einem seiner Fälle (veröffentlicht durch A. Leon (11) betrafen in hohem Maße den Genitaltraktus. Bei dieser 38 jährigen Frau fand sich um den Introitus vaginae eine oberflächliche, schmierig-mißfarben belegte Ulzeration. Das Orificium externum urethrae zeigte gleichfalls einen Nekrosering, und an der Portio uteri fanden sich 3 linsengroße Schleimhautdefekte von weiß-gelblicher Farbe.

Ein weiterer Fall seiner Beobachtung — 51 jährige Frau — zeigte in der Magenschleimhaut eine bis auf die Muskulatur hindurchgehende Nekrose mit pseudomembranösem Belag. Ähnliche Nekrosen konnten im Darm nachgewiesen werden.

Petri (8) fand bei der Sektion seines Falles — 43 jährige Frau — Ulzerationen im Larynx, Ösophagus, Magen, Duodenum, Ileum und Colon, während das Jejunum intakt war.

In einem Falle von Friedemann (2) — 57 jährige Frau — zeigte die Obduktion ein fünfmarkstück-großes Geschwür an der Valvula Bauhini auf, im Dünndarm fanden sich zahlreiche pigmentierte, länglich-ovale Stellen.

Gleichfalls nekrotische Herde in der Magenschleimhaut wurden von Bantz (7) in einem seiner Fälle — 37 jährige Frau — festgestellt.

Die Erscheinungen an den Schleimhäuten können also außerordentlich vielfältig sein, sowohl bezüglich der Intensität als auch ihrer Lokalisation. Alle Schleimhäute können Ulzerationen zeigen, vom flachsten Geschwür bis zur schwersten Nekrose, die in einem Fall von Schultz (1) sogar zur Ablösung eines Teiles der Zunge führte.

Aber auch an der äußeren Haut finden sich in einigen Fällen Defekte. So beobachtete Friedemann (2) eine 47 jährige Frau, die am linken Oberschenkel ein pflaumgroßes, blaugrün verfärbtes, flaches Ulcus hatte. Bei einem anderen seiner Fälle — 63 jährige Frau — fand sich an der Vulva ein ganz flaches, eigenartig reaktionsloses Ulcus.

Diese Ulzerationen stellen nach übereinstimmender Meinung der Autoren jedoch erst etwas Sekundäres dar. Das Primäre in diesem Krankheitsproceß soll die hochgradige Schädigung des leukopoe-

tischen Apparates sein, durch die jene mangelnde Widerstandsfähigkeit aller Gewebe bedingt werde, die nun ihrerseits allen möglichen Schädigungen erliegen.

Welcher Art ist nun die den Leukocytenapparat so elektiv treffende Noxe?

Man hat in den Abstrichen und Blutkulturen nach Erregern gesucht. Schultz (1) fand in seinen Fällen in den Abstrichen von Rachen und Nase niemals Spirillen, einmal Diphteriebazillen, einmal Pneumococcus mucosus; in den Blutkulturen einmal Pneumococcen, einmal Pneumococcus mucosus; in drei Fällen war das Blut steril. Friedemann (2) konnte bei einem Fall Bacillus pyocyaneus nachweisen.

Lauter (3) fand bei einem Fall Streptococcus haemolyticus. Daß es sich bei dieser Patientin, wie er glaubt, um eine echte Agranulocytose gehandelt hat, dürfte jedoch zweifelhaft sein. Denn einmal fanden sich über den ganzen Körper verteilt petechiale Blutungen und außerdem hatte die Patientin eine starke sekundare Anämie (Erythrocyten 2.000.000, Leukocyten 900, Thrombocyten 2.000000, Polychromasie, Normoblasten, Erythroblasten; Sediment zahlreiche Erythrocyten und granulierte Zylinder.) Es dürfte sich wahrscheinlich um eine Sepsis lenta gehandelt haben. Darauf hat Schultz (1) bereits hingewiesen.

Die Agranulocytose zeichnet sich eben durch die relative Intaktheit des roten Blutbildes aus. Bei den Fällen von Zadeck (4) scheiden Fall 1 und 3 (43 jähr. und 47 jährige Frau) von vornherein aus, da sich bei beiden positive Oxydasereaktion und Metaplasien in der Milz fanden, also keine Agranulocytose vorlag. Bei Fall (2) (44 jährige Frau), der als Agranulocytose angesprochen werden kann, finden sich keine Angaben über bakteriologische Befunde. Fall 4 (22 jähriger Mann) ist keine Agranulocytose gewesen (der Patient war seit 6 Wochen krank; das rote Blutbild war hochgradig alteriert 1,73 — 1,07 Mill. Erythrocyten, Plättchen nur 4800!; der Anteil der neutrophilen Leukocyten betrug 2 %, kurz ante finem sogar 32 %!). Der Fall 5 (20 jähr. Mann) kann gleichfalls nicht als Agranulocytose angesprochen werden (Leukocyten 17.100, 22 % Neutrophile; der Abgangsbefund lautet: Geheilt entlassen mit Mitralinsuffizienz).

Licht und Hartmann (5) züchteten in ihrem Fall aus Blut, Milz und Knochenmark Streptococcus haemolyticus conglomeratus und Staphylococcus albus und aureus.

David (6) fand unspezifische Streptococcen und Staphylococcen.

Bantz (7) fand in keinem Fall im Blut Erreger, gleichfalls nicht Petri (8) und Elkeles (9) in einem seiner Fälle, während bei seinem zweiten Fall (40 jährige Frau) in der Blutkultur Streptococcus haemolyticus gefunden wurde. Da jedoch bei dieser

Patientin septische Hautembolien bestanden, darf man an dem Bestehen einer Agranulocytose zweifeln.

Bei unserem Fall konnte in den Abstrichen von den nekrotischen Stellen Pneumococcus mucosus gezüchtet werden; die zahlreichen Blutaussaaten blieben stets negativ. Angesetzte Tierversuche blieben erfolglos.

Eine Klärung der Aetiologie durch den Nachweis irgend eines einheitlichen spezifischen Erregers ist also bisher nicht möglich gewesen. Was bakteriologisch hat nachgewiesen werden können, dürfte als Mischinfektion aufzufassen sein, da bei der Agranulocytose jeglicher bakteriellen Invasion naturgemäß Tür und Tor geöffnet ist.

Nun kennen wir aber Krankheitsbilder, denen gleichfalls hochgradige Veränderungen des weißen Blutbildes zu Grunde liegen und die mit ähnlichen Schleimhautaffektionen einhergehen können. Ich nenne vor allem das vielformige Bild der akuten leukämischen und aleukämischen Erkrankungen. Es erhebt sich demnach die Frage, ob die Agranulocytose als selbständiges Krankheitsbild überhaupt eine Berechtigung hat.

Überblickt man die Literatur, so wird man unschwer erkennen, daß bei einigen Autoren der Begriff „Agranulocytose" etwas anderes darstellt als das, was Schultz (1) selbst darunter verstanden hat. Das von ihm aufgestellte Krankheitsbild hat folgende Charakteristika: Sichtbare Affektionen an Schleimhäuten; keine hämorrhagische Diathese; stets Ikterus; hochgradige Verminderung der Gesamtleukocytenzahl, die besonders Neutrophile und Eosinophile betrifft; rotes Blutbild kaum verändert; Plättchen sehr vermehrt; im Knochenmark hochgradige Reduktion der granulierten Zellen.

Mit diesen Hauptmerkmalen ist die Abgrenzung gegen andere konkurrierende Blutkrankheiten gegeben [Leon (11)]. Die aplastische Anämie (Ehrlich) zeigt eine Alteration sowohl des roten wie des weißen Blutbildes, die sich gleichfalls im Knochenmark findet. Dazu kommt das Auftreten von Hautblutungen, das bei der Agranulocytose nicht statthat.

Formen von aleukämischer Myelose oder Lymphadenose zeigen im Blute stets pathologische weiße Zellen; ebenfalls treten bei ihnen meist bald hämorrhagische Symptome auf. Die bei ihnen in Autopsien gefundenen Metaplasien finden sich bei der Agranulocytose niemals.

Bei Fällen von Sepsis, die auch zu ähnlichen klinischen Syndromen führen kann, besteht außer hämorrhagischer Diathese Blutplättchenmangel und hochgradige sekundäre Anämie, die aber nie mit einem vollständigen Verschwinden der Neutrophilen (wie bei der Agranulocytose), sondern meist mit Neutrocytose einhergeht.

Das principiell Unterschiedliche ist bei der Sepsis der zuerst auftretende Infekt und die daran sich anschließende Blutreaktion, während bei der Agranulocytose nach allem Anschein die elektive Schädigung der Leukopoese das Primäre ist und erst dann der Sekundärinfekt sich auswirken kann.

An das fast stets gutartige Krankheitsbild der „Monocytenangina" sei erinnert; differentialdiagnostisch kommt es aber, da sowohl klinischer, als Blutbefund völlig anders verlaufen, wohl nicht in Betracht.

Gegen nekrotisierende Tonsillitis und Pharyngitis bei Influenza spricht das Fehlen jeglichen epidemiologischen Zusammenhanges bei den beobachteten Fällen von Agranulocytose. Darauf hat Schultz (1) bereits hingewiesen.

Es blieben noch die von Leon (11) angeführten Arsen- und Benzolvergiftungen, die ein der Agranulocytose ähnliches Bild verursachen können. Der bei ihnen auftretende Plättchenschwund, die Anämie und die hämorrhagischen Symptome machen die Unterscheidung leicht.

Unter den angeführten Gesichtspunkten muß eine Sichtung des bisher in der Literatur niedergelegten Materials vorgenommen werden, wenn man ein eindeutiges Bild von der Agranulocytose gewinnen will. Bei der Besprechung der bakteriologischen Befunde haben bereits 1 Fall von Lauter (3) und 3 Fälle von Zadeck (4) ausgeschieden werden können. Der Fall von David (6) kann nicht als typische Agranulocytose im Sinne von W. Schultz angesprochen werden, denn einmal bestand hochgradige sekundäre Anämie, und außerdem zeigte das weiße Blutbild 12 Stunden ante exitum folgenden Befund: 4000 Leukocyten, davon 20 % Segmentk., 1 % Stabk., 2 % Jugendformen, 77 % Lymphocyten (zum größten Teil pathologische Formen!). 1,07 Mill. Erythrocyten, vereinzelt Normoblasten, 20 % Hämoglobin. Während des Krankheitsverlaufes waren die Blutplättchen stark vermindert auf 25.000. Im Augenhintergrund fanden sich beiderseits reichliche Blutungen. Die Krankheitsdauer betrug über 8 Wochen!

Der Fall von Ehrmann und Preuß (10) läßt gleichfalls Zweifel bezüglich der Richtigkeit der Diagnose „Agranulocytose" aufkommen. Wie schon der Titel andeutet: Über Leukopenie und Schwund der Granulocyten bei Sepsis (Agranulocytose), fassen diese Autoren die Agranulocytose als ein Symptom der Sepsis auf, das wir hin und wieder ante finem zu sehen gewohnt sind. Wird der Begriff „Agranulocytose" derart weit gefaßt, so müßte man alle bereits in der Besprechung der Differentialdiagnose aufgeführten Krankheiten dazu rechnen. Es läßt sich aber durchaus die Ansicht verteidigen, daß die Bezeichnung für eben das ganz charakteristische, von Schultz (1) zuerst beschriebene Krankheitsbild zu reservieren ist. Außerdem war im Falle von Ehrmann und Preuß (10) die Reduktion der

Neutrophilen keine so hochgradige. Der positive Gruber-Widal dürfte auf eine unspezifische Erhöhung zurückzuführen sein, wie wir sie nach Hans Curschmann (12) u. a. bei im Felde gegen Typhus Geimpften durch andere Infektionen zu sehen gewohnt sind.

Der Fall eines 4½ jährigen Knaben von Bantz (7) zeigt eine zu hochgradige Anämie und noch kurz ante exitum 7 % Granulocyten, so das eine zwanglose Registrierung Schwierigkeiten macht.

Man kann sich also durchaus auf den Standpunkt stellen, daß die Agranulocytose als Krankheitsbild sui generis aufzufassen ist. Nur bliebe zur wesentlichen Ergänzung der W. Schultz'schen Darstellung nachzutragen, daß tatsächlich ein Ausgang in Heilung möglich ist. Dem einen Fall von Lauter (3) bei einem 26 jährigen Mädchen, der in Heilung endete, schließt sich der unsrige an, der noch dazu in sehr schöner Weise die fast völlige Unversehrtheit des roten Blutbildes dartut.

Theoretische Darlegungen über die Heilbarkeit dieses neuen, in relativ wenigen Fällen bekannten Krankheitsbildes erübrigen sich, desgl. die Diskussion darüber, ob es sich empfiehlt, geheilte Fälle, wie die von Lauter und uns als „agranulocytäre Reaktionen" aufzufassen und zu benennen. Es scheint mir das mehr Frage des nosologischen Geschmacks zu sein.

Da auch Lauter (3) Omnadin injiziert hat, andererseits wir mit der gleichen Behandlung eine Beeinflussung erreicht zu haben glauben, wäre vorderhand die Injektion von Omnadin entschieden anzuraten. Wir injizierten an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 2 ccm dieser Mischvakzine intravenös. Friedemann (2) ist mit Neosalvarsan nicht zum Ziele gekommen, gleichfalls Zadek (4), Elkeles (9) und Bantz (7) nicht. Licht und Hartmann (5) verabreichten Natren-Kasein ohne Erfolg. David (6) sah von Streptonatren keine Beeinflussung.

Die lokalen Schleimhautprocesse ließen wir mit H_2O_2 spülen, andere Autoren verwandten Lugolsche Lösung, 50 % Chromsäure und anderes mehr.

Es bedarf keiner Erwähnung, daß nach Bedarf Excitantien zu verwenden sind.

Da autoptisches Material an der hiesigen Klinik nicht zur Verfügung steht, können die pathologisch-anatomischen Fragen der Agranulocytose von hier aus nicht ergänzt werden. Soweit derartiges Material vorliegt, ergab sich im Knochenmark die gleiche hochgradige Reduktion der granulierten Elemente wie im Blute (Schultz), (1) Friedemann (2), Zadek (4), Petri (8). Andere Autoren fanden rotes Femurmark (Licht und Hartmann (5) Bantz (7), Elkeles [9]). Die Fälle, in denen Metaplasien in der Milz und Alteration der Erythropoese gefunden wurden, scheiden aus den früher erörterten Gründen aus.

Wenn nach allem Gesagten kein Anhaltspunkt für die Aetiologie gewonnen werden kann, so wird man zu der Annahme gezwungen, daß tatsächlich eine primäre Erkrankung des leukopoetischen Apparates vorliegt, die bei besonderer Disposition auftritt. Es kann sich aber nicht einfach um eine biologische Abart individuell abnormer Reaktionsweise des Granulocytenapparates (Zadek) (4) handeln, denn dann müßte man die Agranulocytose doch wohl öfter sehen. Vor allem müßten Sepsisfälle ein reicheres derartiges Material bieten. Gerade aber in den einwandfrei diagnostizierten Fällen von Agranulocytose sind kaum im Blute Erreger gefunden worden. Das kann nicht an der Technik der Züchtung liegen, denn derartige Diagnosen werden immer nur einwandfrei in Instituten gestellt werden können, die auch über die notwendige Erfahrung im Anlegen von Blutkulturen verfügen.

Eine Vermutung, die man aus der Beobachtung unseres Falles ziehen kann, möge ausgesprochen werden, ohne den Anspruch auf Maßgeblichkeit zu erheben. Sie soll lediglich bezwecken, bei künftigen Fällen auf diese Dinge Acht zu geben. Bei unserer Patientin fielen die stürmischen Erscheinungen genauestens auf den Tag mit dem erwarteten Einsetzen der Menstruation, die ausblieb, zusammen. Im Jahre 1923 erkrankte sie gleichfalls genau beim Beginn der Periode mit Schüttelfrost, hohem Fieber, hochgradigster Mattigkeit und „Schmerzen im Munde". Eine Erkundigung bei dem damals behandelnden prakt. Arzte ergab im Krankenjournal die Eintragung „Blutkrankheit"; bedauerlicherweise fehlten jede weiteren Aufzeichnungen; aus dem Gedächtnis konnten keine Einzelheiten rekonstruiert werden.

Sieht man die Literatur daraufhin durch, so findet man eine auffällige Häufung der Agranulocytose in dem Alter um die Mitte bis gegen Ende der vierziger Jahre. In dem Falle von Petri (8) wird bei der 43jährigen Patientin in der Anamnese das Folgende angegeben: „Vor $^1/_4$ Jahr wegen unregelmäßiger Blutungen Exstirpation des Uterus und der Adnexe".

Vielleicht liegt also der Ausfall irgend eines hormonalen Faktors vor, der die besondere Anfälligkeit des leukopoetischen Apparates bedingt; eine Anschauung, die angesichts der von Naegeli u. a. vertretenen Theorie von der endocrinen Bedingtheit anderer Blutkrankheiten (z. B. der Leucaemien und der Biermer'schen Anaemie) von Interesse und nicht ohne Begründung ist. Dadurch würde auch die anfänglich von Schultz (1) vertretene Ansicht von dem ausschließlichen Befallensein des weiblichen Geschlechtes erklärt.

Zusammenfassung.

An Hand der vorliegenden Literatur, die einer kritischen Sichtung unterzogen wird, und eines beobachteten Falles bei einer 43jährigen Frau wird die Aetiologie, Symptomatologie und Prognose der Agranulocytose besprochen.

Bezüglich der Aetiologie wird ein Zusammenhang mit Alterationen der weiblichen Geschlechtsfunktion vermutet.

An der Selbstständigkeit des Krankheitsbildes „Agranulocytose" wird unbedingt festgehalten und die Abgrenzung gegen ähnliche Erkrankungen vorgenommen.

Die Symptomatologie ist die bereits von Schultz (1) im Jahre 1922 eindeutig beschriebene.

Die Prognose ist nicht absolut ungünstig, völlige Heilung in leichteren Fällen ist möglich.

Herrn Professor Dr. Hans Curschmann spreche ich an dieser Stelle für die Anregung zur Bearbeitung dieses interessanten Themas meinen wärmsten Dank aus, desgleichen Herrn Dr. Bahn für die stets hilfreiche Unterstützung.

Literaturverzeichnis.

1. **Werner Schultz:** Die akuten Erkrankungen der Gaumenmandeln und ihrer unmittelbaren Umgebung. — 1925 Springer, Berlin.

2. **Friedemann:** Über Angina agranulocytotica. Med. Kl. 1923 Nr. 41.

3. **Lauter:** Zur Frage der mit Agranulocytose einhergehenden Fälle von septischer Angina. — Med. Kl. 1924 Nr. 38.

4. **Zadek:** Zur Frage der Agranulocytose. — Med.Kl.1925 Nr.19

5. **Licht und Hartmann:** Zur Frage der Agranulocytose. D. m. W. 1925 Nr. 37.

6. **David:** Zur Frage der Agranulocytose. — Med.Kl.1925 Nr.33

7. **Bantz:** Beitrag zur Frage der „Agranulocytose". M. m. W. 1925 Nr. 29.

8. **Petri:** Über schwere Veränderungen des gesamten Verdauungstraktus bei der sogenannten Agranulocytose. D. m. W. 1924 Nr. 30.

9. **Elkeles:** Beitrag zu dem Krankheitsbild der „Angina agranulocytotica". — Med. Kl. 1924 Nr. 46.

10. **Ehrmann und Preuß:** Über Leukopenie und Schwund der Granulocyten bei Sepsis („Agranulocytose"). Klin. Woch. 1925 Nr. 6.

11. **A. Leon:** Über gangränesziernde Processe mit Defekt des Granulocytensystems („Agranulocytose").

12. **Hans Curschmann:** Über unspezif. Steigerung des Agglutinintiters etc. — D. M. Woch. 1923 Nr. 32.

Lebenslauf.

Am 4. Dezember 1900 wurde ich in Wilhelmshaven geboren. Nachdem ich im Herbst 1918 in Wilhelmshaven das Kgl. Kaiser Wilhelms-Gymnasium mit dem Reifezeugnis verließ, studierte ich nacheinander in Kiel, Rostock, Göttingen und Rostock. Im November 1921 bestand ich in Rostock das Physikum und im Februar 1925 das medizinische Staatsexamen.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren:

Kiel: Aichel, Brandt, Baron v. Brockdorff, Diels, Diterici, Höber, Jellinek, Martius, Meves, Reinke, Graf v. Spee.

Rostock: Barfurth, Becher, Brüning, Curschmann, Elze, Falkenberg, Fischer, Franke, Frey, Frieboes, Grafe, Grünberg, Körner, v. Krüger, Müller, Peters, Pol, Rosenfeld, Sarwey, Schröder, Störmer, Trendelenburg, Voß, Walden, v. Wasielewski, Weinberg, Winterstein.

Göttingen: Dietrich, Eichelberg, v. Gaza, v. Hippel, Igersheimer, Erich Meyer, Meyer-Bisch, Reifferscheid, Riecke, Stich.

Allen diesen meinen verehrten Lehrern spreche ich auch an dieser Stelle meinen Dank aus.

Druck: Karl Schneegaß, Wilhelmshaven.